

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 23.12.93.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 30.06.95 Bulletin 95/26.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : PETITIER Hubert — FR, LERICHE
Henri — FR et GERARDIN Benoît — FR.

⑦2 Inventeur(s) : PETITIER Hubert, LERICHE Henri,
GERARDIN Benoît, Petitier Hubert, Leriche Henri et
Gérardin Benoît.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Société de Protection des Inventions.

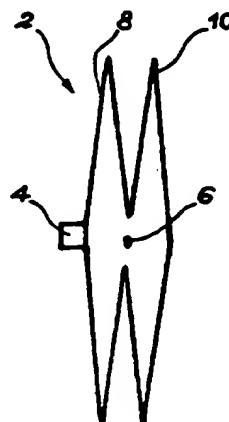
⑤4 Prothèse pour la fermeture des ruptures des parois cardiaques, notamment des ruptures septales interven-
triculaires.

⑤7 Prothèse pour la fermeture des ruptures septales in-
terventriculaires, caractérisée en ce qu'elle comporte une
pièce de matériau souple, ayant un axe de symétrie de ré-
volution, réalisée dans un matériau doué d'une mémoire de
forme, susceptible de prendre trois positions différentes, à
savoir:

- une première position (2) étirée en longueur selon l'axe,
logeable dans un cathéter guide d'introduction, l'extrémité
proximale de ce petit cylindre étant fermée par une valve
(4);

- une deuxième position, inscrite dans la mémoire de
forme du matériau, obtenue par gonflage et consistant en
un ballon double, dont les deux compartiments (8, 10) se
déploient à la manière d'un "yo-yo";

- une troisième position obtenue par mise en dépression
de l'intérieur du ballon double, dans laquelle les deux com-
partiments du ballon se contractent en enserrant les parois
de l'ouverture qu'ils colmatent ainsi à la manière d'un
"patch" double.



FR 2 714 284 - A1



**PROTHESE POUR LA FERMETURE DES RUPTURES
DES PAROIS CARDIAQUES,
NOTAMMENT DES RUPTURES SEPTALES INTERVENTRICULAIRES**

5 La présente invention se rapporte aux techniques de fermeture par voie percutanée des parois cardiaques comportant une ouverture congénitale ou acquise anormale.

10 Plus spécialement, elle s'applique aux communications interventriculaires et interauriculaires congénitales du coeur et, également aux ruptures accidentelles du septum, qui alors qu'il sépare normalement les ventricules droit et gauche, vient parfois à se rompre, consécutivement à un infarctus du myocarde.

15 Dans la suite du présent texte on se référera uniquement à ce dernier cas, à la fois pour des raisons de simplicité de l'exposé et parce que c'est le domaine le plus important d'application de l'objet du brevet, mais il doit être bien entendu que ceci n'implique
20 aucune limitation de ce domaine d'application qui englobe au contraire la fermeture par voie percutanée de toute paroi interne du coeur comportant une ouverture congénitale ou acquise anormale.

25 La rupture septale post-infarctus du myocarde, sans être très fréquente (moins de 1% des infarctus du myocarde), est une pathologie redoutable par son évolution spontanée et la lourdeur de sa prise en charge médico-chirurgicale. Elle place très régulièrement les cardiologues et les chirurgiens devant de difficiles
30 problèmes thérapeutiques.

 Un exposé de l'état de la technique - physiologie et traitement - dans ce domaine sera fait maintenant en se référant aux principales publications connues, citées à la fin du présent mémoire
35 descriptif et référencées de 1 à 14.

Les ruptures septales interventriculaires secondaires à des infarctus du myocarde sont grevées d'une évolution spontanée très défavorable - 90 à 100% de décès en l'absence de cure chirurgicale (1-3) -,
5 et d'une mortalité post-opératoire élevée - 10% à 45% suivant les séries, le plus souvent entre 35 et 40% (1-9) -.

Ce surcroît de mortalité par rapport aux infarctus du myocarde "standard" est pour une grande
10 part liée au shunt aigu gauche-droit, qui, par mise en communication du coeur droit et du coeur gauche, provoque un bas débit systémique et une hypertension artérielle pulmonaire avec une insuffisance cardiaque droite. L'obturation temporaire (4 jours) par un ballon
15 "classique" monté par voie percutanée, effectuée par une équipe japonaise démontre bien l'amélioration hémodynamique spectaculaire ainsi obtenue ; dans ce cas la chirurgie a pu être ainsi réalisée secondairement dans de bonnes conditions (10).

20 Les facteurs prédictifs de la mortalité opératoire les plus souvent retrouvés sont : le choc cardiogénique, un court délai entre la constitution du défaut septal et la chirurgie, un infarctus ventriculaire droit, des lésions pluritronculaires,
25 des pressions droites moyennes basses, le diabète (1-9).

Cette pathologie touche des patients mono, bi- et tritronculaires en proportion sensiblement égale. La mortalité immédiate ne serait pas liée à la réalisation de pontages aorto-coronariens (3, 7) ;
30 seule une étude démontre que le pontage de la coronaire droite améliorerait la survie immédiate (2). Par contre les pontages associés à la correction de la rupture septale amélioreraient la survie à long terme (8).

Enfin les patients qui survivent à
35 l'intervention ont une bonne espérance de vie et un

statut fonctionnel le plus souvent satisfaisant (1, 3, 6, 7).

Anatomiquement ces ruptures septales sont caractérisées par :

5 - leur aspect macroscopique : contrairement aux communications interventriculaires congénitales, bien délimitées au sein d'un tissu myocardique normal, ces ruptures septales post-infarctus sont des fentes, des déchirures siégeant dans une partie de myocarde
10 infarcté, molle et fragile. L'orifice est le plus souvent unique mais parfois il en existe plusieurs qui sont alors tous très proches. La taille de ces ruptures septales est de $1,8 \pm 0,8$ cm avec des valeurs extrêmes allant de 0,8 à 2,3 cm.

15 - leur situation : celle-ci est variable suivant la localisation de l'infarctus. La communication interventriculaire peut siéger sur le septum basal, moyen ou apical et peut être antérieure, médiane ou inféro-postérieure. Elles sont en fait plus rarement
20 basales (10). Les ruptures septales localisées trop près d'un appareil valvulaire ou siégeant dans la chambre de chasse pulmonaire ou aortique (localisation basale) pourraient être des contre-indications à l'utilisation de la méthode objet du brevet.

25 - L'évolution du tissu myocardique autour de la communication interventriculaire : si le patient survit, le myocarde concerné se fibrose et devient donc plus ferme, comme toute paroi cardiaque infarcté. Les chirurgiens préfèrent intervenir à ce stade car
30 la suture des "patches" de fermeture de communication interventriculaire est alors plus aisée.

Etat actuel des fermetures par voie percutanée des parois intra-cardiaques :

35 A notre connaissance il n'y a jamais eu d'occlusion définitive de rupture septale post-infarctus

ayant fait l'objet de publication. Par contre il existe des matériaux utilisés pour la fermeture par voie percutanée des communications interauriculaires et interventriculaires congénitales qui sont tous dans leur phase expérimentale. Ce sont surtout les communications inter-auriculaires congénitales qui ont fait l'objet d'occlusions par voie percutanée. Il s'agit de systèmes développés par le Docteur SIDERIS de l'Hôpital d'Athènes et par la Société BARD.

Pour le premier il s'agit d'un patch de tissu retenu par une agrafe et dans le deuxième cas d'un double patch de Dacron® déployé par des bras métalliques placés de part et d'autre de l'orifice à obturer. Ce dernier système appelé "clams-shell" en terminologie anglo-saxonne a aussi été utilisé dans la fermeture de communications interventriculaires congénitales dans le cadre de malformations cardiaques complexes le plus souvent avant une chirurgie palliative ou corrective, mais aussi après ce type de chirurgie pour occlure des communications interventriculaires résiduelles (12, 13). Enfin, une toute petite série de six patients a fait l'objet de l'occlusion de communications interventriculaires péri-membraneuses par le système d'ombrelle de Rashkind utilisé habituellement dans la fermeture des canaux artériels (14).

Ces différentes prothèses présentent des inconvénients sérieux qui n'ont pas permis jusqu'à ce jour leur développement généralisé et les ont conduites à rester plutôt au stade expérimental. En effet, leur pose, à l'aide de systèmes d'agrafes ou de bras métalliques déployés, n'est pas sans nécessiter des contraintes mécaniques problématiques sur les parois forcément fragiles de la rupture, sans garantir pour autant de façon constante leur bonne tenue. Par

ailleurs, la qualité de l'étanchéité qu'elles procurent est en partie aléatoire.

L'occlusion précoce (dès le diagnostic fait, avant toute dégradation hémodynamique) par une méthode non chirurgicale, peu traumatisante de la rupture septale, doit permettre une réduction notable des décès observés dans cette pathologie. C'est pourquoi la présente invention a pour objet une prothèse implantable par voie percutanée pour la fermeture de ces ruptures septales interventriculaires qui permet de s'affranchir de la majeure partie des inconvénients rappelés précédemment de l'art antérieur.

Cette prothèse pour l'occlusion par voie percutanée des ouvertures de parois du coeur est caractérisée en ce qu'elle comporte une pièce de matériau souple, ayant un axe de symétrie de révolution, réalisée dans un matériau doué d'une mémoire de forme, susceptible de prendre trois positions différentes, à savoir :

- une première position étirée en longueur selon l'axe, dans laquelle la pièce de matériau souple adopte la forme d'un petit cylindre fermé, creux et allongé, logeable dans un cathéter guide d'introduction, l'extrémité proximale de ce petit cylindre étant fermée par une valve de communication entre l'intérieur du cylindre précédent et l'extérieur ;

- une deuxième position, inscrite dans la mémoire de forme du matériau, obtenue par gonflage de l'intérieur du cylindre précédent au travers de la valve et consistant en un ballon double, dont les deux compartiments se déploient à la manière d'un "yoyo" dans une direction perpendiculaire à l'axe de symétrie, chacun des compartiments étant destiné à être appliqué contre l'une des faces de l'ouverture à colmater ;

- une troisième position obtenue par mise

en dépression de l'intérieur du ballon double, dans laquelle les deux compartiments du ballon se contractent en enserrant les parois de l'ouverture qu'ils colmatent ainsi à la manière d'un patch double.

5 Selon une caractéristique additionnelle, certaines zones de la prothèse, dont la partie médiane, située entre les deux compartiments du ballon, sont munies de marqueurs radio-opaques qui permettent de suivre l'évolution de la prothèse et sa sortie du
10 cathéter lors de son implantation dans le corps humain.

Les trois positions précédemment définies de la prothèse correspondent chacune à une phase de la mise en place de celle-ci par voie percutanée. En effet :

15 - la première position ou position "étirée" est utilisée pour introduire et glisser le ballon dans le cathéter-guide d'introduction par voie percutanée. La position étirée dans ce cathéter est maintenue par un fil raidisseur de 0,3 mm dont l'extrémité est
20 mousse ;

 - la deuxième position ou position gonflée permet le positionnement du ballon. Le compartiment distal est d'abord sorti de la gaine, introduit au travers de l'orifice à fermer, puis gonflé et mis en
25 place contre la face distale de cet orifice. Le compartiment proximal est alors gonflé et mis en place contre la face proximale de l'orifice, les parois de l'orifice étant ainsi insérées entre les deux compartiments du ballon. Le raidisseur est
30 progressivement retiré au fur et à mesure de la mise en place du ballon, avant l'inflation de chaque compartiment. Au cours de ces diverses opérations, l'emplacement du ballon dans son cathéter guide et par rapport à la paroi à obturer est suivie par
35 observation de l'emplacement des marqueurs opaques aux rayons X ;

- la troisième position ou position en dépression est obtenue en mettant les deux compartiments du ballon en dépression au travers de la valve, ce qui provoque le placage des deux compartiments contre la paroi à obturer, à la manière d'un patch double et confère à la prothèse la stabilité par serrage l'un contre l'autre des deux demi-patch constitués par chaque compartiment du ballon.

Au cours des deux phases précédentes, le gonflage du ballon et sa mise en dépression sont réalisés par injection et retrait à l'intérieur du ballon d'un liquide opaque aux rayons X, à l'exclusion de tout composé gazeux dont l'apport dans le sang en cas de fuite accidentelle du ballon serait catastrophique pour le patient.

Une fois le ballon ainsi mis en dépression, il occupe sa position définitive et, après une période de surveillance de quelques heures, au cours de laquelle un système de sécurité permet éventuellement sa récupération d'urgence, il peut être laissé en place.

La prothèse objet de l'invention répond parfaitement aux contraintes fixées pour un appareil de ce genre qui doit :

1. Avant sa mise en place :

- avoir un diamètre maximal de 3 mm en position repliée afin de pouvoir être glissé dans une gaine de diamètre 12 French, voir 11 French (1 French = 0,33 mm),

- pouvoir glisser dans la gaine,
- être stérile.

2. Lors de la mise en place :

- pouvoir se déplier de façon prévisible et constante suivant une forme pré-établie,
- être appliqué et mis en place au bon endroit,
- ne pas provoquer de traction sur le septum (tissu myocardique mou et fragile),

- être largué avec si possible un système de sécurité dont l'objectif est de pouvoir récupérer le patch lors des 24 premières heures si cela s'avère nécessaire, et aussi d'éviter une éventuelle migration précoce de ce patch.

3. Après la mise en place :

- être stable,
- être immédiatement continent afin d'obtenir d'emblée le bénéfice hémodynamique,
- être si possible non thrombogène (si cette condition ne peut pas être remplie, une anti-coagulation, tout comme pour les valves mécaniques, peut être effectuée).

Les deux avantages essentiels de ce patch sont :

- l'absence de traction sur le septum interventriculaire pour l'appliquer ;
- son maintien par le phénomène d'aspiration, sans point de suture sur le septum, qui est en règle générale très friable.

De toute façon, l'invention sera mieux comprise en se référant à la description qui suit d'un exemple de réalisation et de mise en oeuvre de la prothèse objet de l'invention, description qui sera faite en se référant aux figures 1 à 7 ci-jointes données à titre descriptif et non limitatif, sur lesquelles on voit :

- sur la figure 1, la prothèse dans sa position étirée,
- sur la figure 2, la prothèse gonflée, avec son ballon à deux compartiments,
- sur la figure 3, la prothèse en dépression,
- sur la figure 4, la mise en place d'une gaine contenant la prothèse devant une rupture septale d'un coeur humain,

- sur la figure 5, la mise en place du compartiment distal de la prothèse après gonflement,

- sur la figure 6, la mise en place du compartiment proximal de la prothèse également gonflé,

5 - sur la figure 7, la mise en déflation du ballon.

10 Sur la figure 1, on voit la prothèse 2 sous la forme étirée, constituée d'un petit cylindre de matériau souple doué de mémoire de forme, ici en l'occurrence celle d'un ballon double à deux
15 compartiments (figure 2). Dans un exemple de réalisation, donné à titre non limitatif, la longueur a du ballon étiré est de 92 mm et son diamètre extérieur est $c = 3$ mm. Conformément à l'invention, il est terminé
sur sa face proximale par une valve 4, d'un type en soi connu, donc la longueur $b = 3$ mm. Au centre de la prothèse, se trouve l'un des marqueurs 6, opaque aux rayons X.

20 Sur la figure 2, on voit la prothèse 2 en position gonflée, composée de son ballon à deux compartiments 8 et 10, destinés à être placés, comme on le verra plus loin, pour le compartiment proximal 8 dans le ventricule droit et pour le compartiment distale 10, dans le ventricule gauche d'un coeur dont
25 on cherche à obturer une communication interventriculaire présente dans le septum. Le ballon gonflé 2 a la forme générale d'un "yoyo" dont les compartiments ont un rayon de l'ordre de 23 mm. La zone centrale du "yoyo" a un diamètre voisin de 5 mm.

30 La figure 3 montre le même ballon, muni des mêmes éléments, mais en position rétractée après mise en dépression au travers de la valve 4. C'est la position définitive du patch double qui permet
35 l'occlusion de la rupture septale interventriculaire et la stabilité du patch, enserrant la paroi septale

entre les deux demi-patch, constitué chacune d'un compartiment du ballon aplati par la dépression.

En se référant aux figures 4 à 7, on va décrire ci-après les différentes étapes de la mise en place de la prothèse, objet de l'invention. Sur ces figures schématiques, on a représenté un coeur humain ouvert et vu de face, sur lequel on reconnaît le myocarde 12, les oreillettes droite et gauche 14 et 16 et les ventricules droit 18 et gauche 20, séparés par le septum 22, lequel comporte précisément une ouverture 24 consécutive à un infarctus et que l'on veut obturer à l'aide de la prothèse objet de l'invention. Les veines cave supérieure 26 et inférieure 28 ont également été représentées.

a) Phase préliminaire

Dans une phase préliminaire on effectue d'abord une ponction artérielle de diamètre 6 French pour mettre en place l'extrémité d'une sonde en "queue de cochon" dans le ventricule gauche 20 et réaliser une ventriculographie en double incidence afin de localiser l'emplacement de la communication interventriculaire 24. En fonction de cet emplacement, une ponction jugulaire droite ou fémorale permet ensuite la mise en place d'un introducteur de diamètre 11 French et la montée d'une gaine 30 de 11 French dont l'extrémité 32 est placée devant la communication interventriculaire 24. L'extrémité 32 est façonnée à la vapeur d'eau sur la table opératoire en fonction de l'emplacement de la communication interventriculaire.

b) Montée et placement du patch :

Une sonde de diamètre 3F est introduite dans la valve 4 de la prothèse. Un fil raidisseur de 0,30 mm à extrémité mousse est glissé dans la sonde de diamètre 3F puis dans le ballon afin de le mettre en "position étirée".

La prothèse ainsi montée est introduite puis poussée dans la sonde-guide jusqu'à son extrémité par un cathéter pousseur de diamètre 9F (de même façon que pour un filtre cave). Le patch est sorti sur la
5 moitié de sa longueur jusqu'à la zone de l'isthme entre les deux compartiments 8 et 10. Le raidisseur de 0,30 mm est alors retiré de la partie distale du patch qui est gonflé par une solution radio-opaque (mélange de sérum physiologique et de liquide de contraste iodé).
10 Dans un premier temps (figure 5), seule la partie distale 10, libérée du guide prend sa forme, sur le versant ventriculaire gauche du septum à la manière d'un bouton au travers d'une boutonnière. Tout en retirant progressivement le guide de 0,30 mm, la gaine
15 de diamètre 11F est retirée sur le pousseur (ce dernier étant en point fixe) ce qui libère la partie proximale 8 du ballon. Pendant cette manoeuvre le gonflement du patch est poursuivi jusqu'à ce qu'il prenne sa forme "position gonflée". Il a alors une forme de "yoyo"
20 enserrant le septum interventriculaire (figure 6). Ensuite il est dégonflé et s'applique de part et d'autre du septum (figure 7) par simple dépression.

c) Language du patch :

En maintenant le pousseur en point fixe, la
25 sonde 3F est tirée de la valve qui se referme.

Le cathéter pousseur et la gaine 11F sont retirés et le système de sécurité est laissé en place.

d) Le système de sécurité :

Il s'agit d'un simple fil en boucle dont la
30 partie médiane est passée dans le patch, et l'autre extrémité est gardée à l'extérieur du patient, au travers de l'introducteur. Il suffit de couper le fil à l'extérieur puis de le tirer pour l'enlever. Le fil doit être fin, résistant à la traction et glissant.

35 e) Vérification :

Après 24 heures, il est possible de réaliser une vérification, soit par échocardiographie, soit par une nouvelle opacification ventriculaire gauche. Si le patch est continent, le système de sécurité est
5 enlevé (le fil est coupé à l'extérieur du patient, et simplement tiré) puis l'introducteur veineux est retiré. Par contre si le patch n'est pas efficace ou n'est plus en place, ou encore provoque un effet
10 secondaire il peut être retiré par traction et récupéré au niveau de l'introducteur veineux (au besoin en repassant un raidisseur de 0,30 mm pour l'étirer et le glisser au travers de l'introducteur).

15

20

25

30

35

RÉFÉRENCES :

1. Cummings RG, Califf R, Jones RN, et al. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 1989;47:824-30
- 5 2. Anderson DR, Adams S, Bhat A, Pepper JR. Post-infarction ventricular septal defect : the importance of site of infarction and cardiogenic shock on outcome. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1989;3:554-557
3. Radford MJ, Johnson RA, Dagget WM, et al. Ventricular septal rupture : a review of clinical and physiologic features and an analysis of survival. *Circulation* 64,1981;3:545-553
- 10 4. Komeda M, Fremes SE, David TE, et al. Surgical repair of postinfarction ventricular septal defect. *Circulation* 1990;82(suppl IV):IV-243-IV-247
5. Deville C, Fontan F, Chevalier JM, et al. Surgery of post-infarction ventricular septal defect : risk factors for hospital death and long-term results. *Eur J Cardio-thorac Surg* (1991) 5:167-175
- 15 6. Blanche C, Khan SS, Matloff JM, et al. Results of early repair of ventricular septal defect after an acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:961-5
7. Skillington PD, Davies RH, Luff AJ, et al. Surgical treatment for infarct-related ventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:798-808
8. Muehrcke DD, Dagget WM, Buckley MJ, et al. Postinfarct ventricular septal defect repair : effect of coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54:876-83
- 20 9. Loisanee DY, Lordez JM, Deleuze PH, et al. Acute postinfarction septal rupture : long-term results. *Ann Thorac Surg* 1991;52:474-8
10. Mitsuhiro Hachida, Hideaki Nakano, Masayuki Hirai, et al. Percutaneous transaortic closure of postinfarctional ventricular septal rupture. *Ann Thorac Surg* 1991;51:655-7
- 25 11. Helmcke F, Edward F, Mahan III EF, Nanda NC, et al. Two-dimensional echocardiography and doppler color flow mapping in the diagnosis and prognosis of ventricular septal rupture. *Circulation* 1990;81:1775-1783
12. Lock JE, Block PC, McKay RG, Baim DS, Keane JF. Transcatheter closure of ventricular septal defects. *Circulation* 1988;78:361-368
- 30 13. Bridges ND, Perry SP, Keane JF, et al. Preoperative transcatheter closure of congenital muscular ventricular septal defects. *New Engl J Med* 1991;324:1312-1317
14. Rigby M, Redington A. Primary transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. *Cardiology in the young* 1993;3(suppl 1):38

35

BAD ORIGINAL 

REVENDECATIONS

1. Prothèse pour la fermeture des ruptures (24) des parois cardiaques, notamment des ruptures septales interventriculaires consécutives à un infarctus, caractérisée en ce qu'elle comporte une pièce de matériau souple, ayant un axe de symétrie de révolution, réalisée dans un matériau doué d'une mémoire de forme, susceptible de prendre trois positions différentes, à savoir :
- une première position (2) étirée en longueur selon l'axe, dans laquelle la pièce de matériau souple adopte la forme d'un petit cylindre fermé, creux et allongé, logeable dans un cathéter guide d'introduction, l'extrémité proximale de ce petit cylindre étant fermée par une valve (4) de communication entre l'intérieur du cylindre précédent et l'extérieur ;
 - une deuxième position, inscrite dans la mémoire de forme du matériau, obtenue par gonflage de l'intérieur du cylindre précédent au travers de la valve (4) et consistant en un ballon double, dont les deux compartiments (8, 10) se déploient à la manière d'un "yoyo" dans une direction perpendiculaire à l'axe de symétrie, chacun des compartiments étant destiné à être appliqué contre l'une des faces de l'ouverture (24) à colmater ;
 - une troisième position obtenue par mise en dépression de l'intérieur du ballon double, dans laquelle les deux compartiments du ballon se contractent en enserrant les parois de l'ouverture qu'ils colmatent ainsi à la manière d'un "patch" double.
2. Prothèse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est munie, à divers endroits et notamment dans la zone axiale comprise entre les deux compartiments du ballon, de marqueurs (6) opaques aux rayons X permettant de suivre sa progression, hors de la gaine d'introduction, à l'intérieur du corps humain.

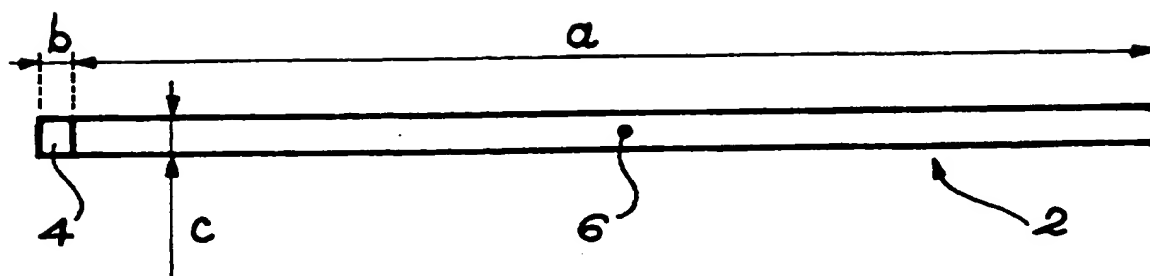


FIG. 1

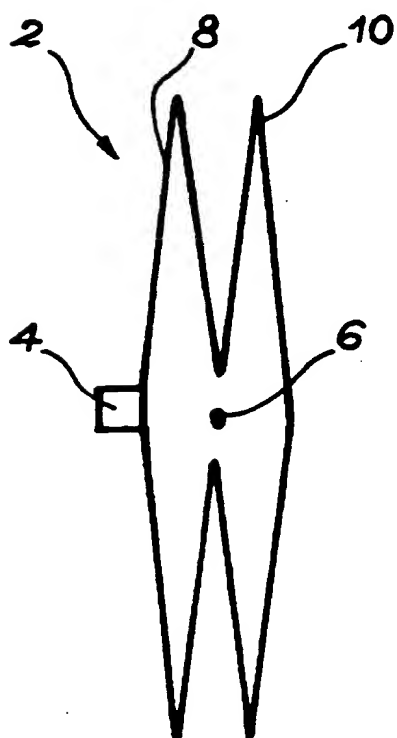


FIG. 2

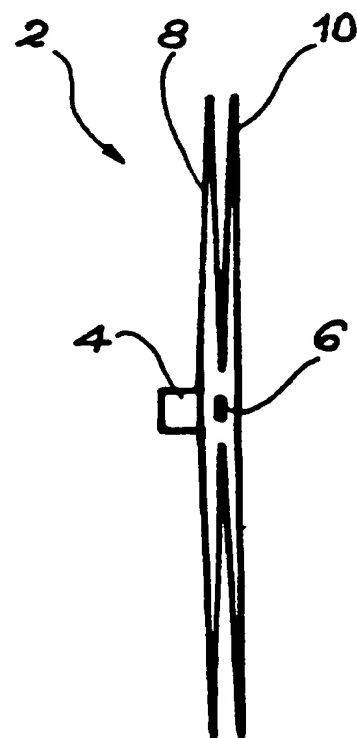


FIG. 3

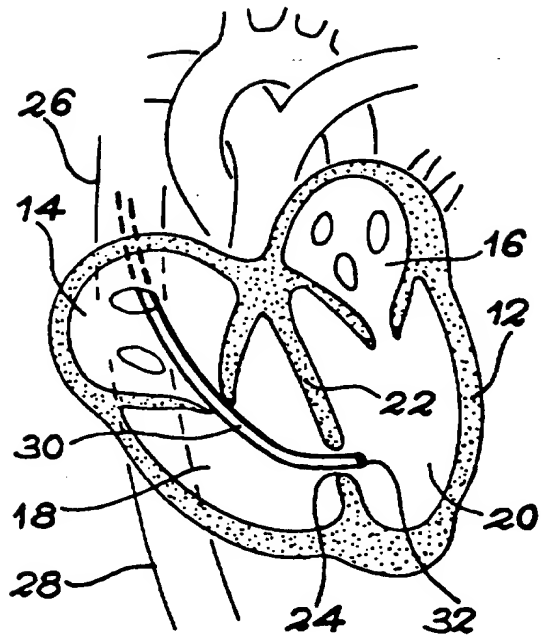


FIG. 4

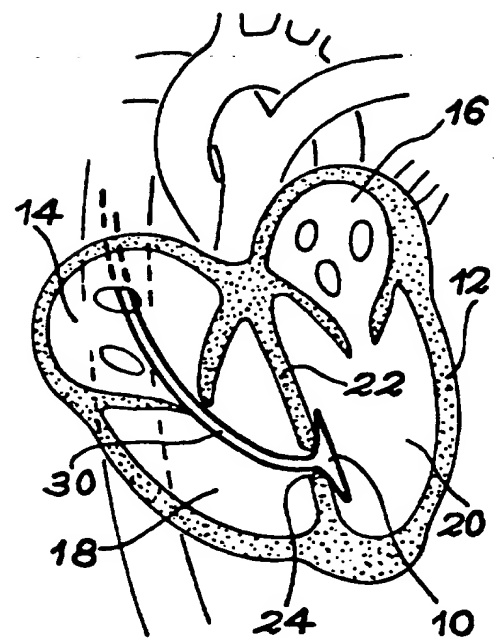


FIG. 5

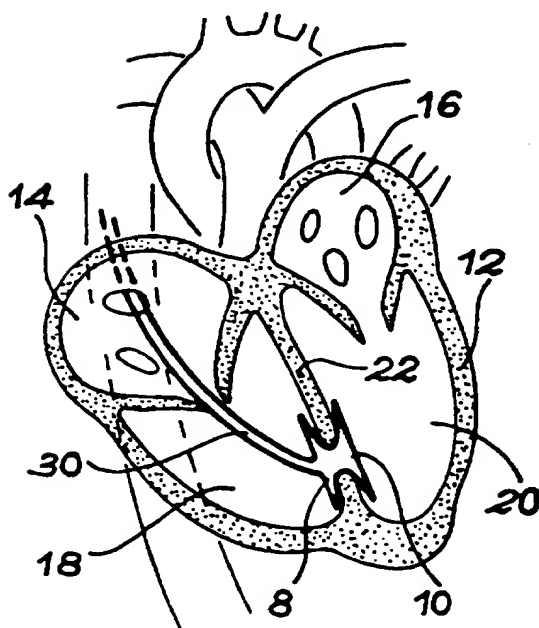


FIG. 6

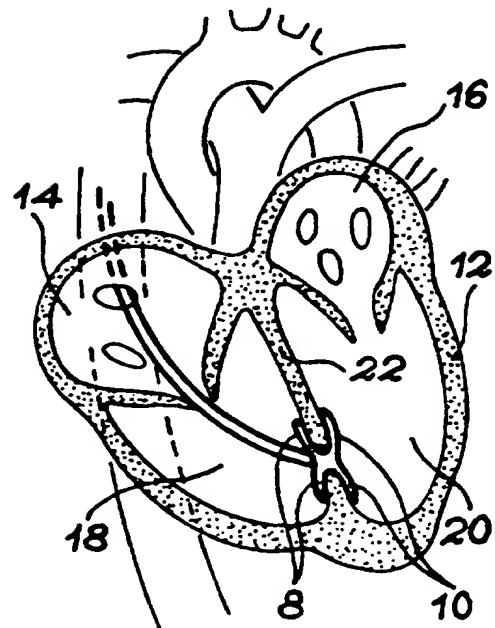


FIG. 7

